

УДК 616.351-006-089

О.В. Зайцева, профессор, д-р биол. н.

В.И. Жуков, профессор, д-р биол. н., д-р мед. н.

С.В. Перепадя, ассистент

Харьковский национальный медицинский университет

Пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина, 61022

E-mail: liya_m@inbox.ru

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Трансформация нормальной клетки в злокачественную сопровождается нарушением структурно-функционального состояния ее мембран и всех видов обмена веществ – жирового, водно-солевого, углеводного, белкового и нуклеинового, то есть нарушается баланс в системе структурно-метаболические процессы - функция биологических мембран. Важную роль в формировании физико-химических представлений о механизмах данной трансформации сыграла гипотеза академика Н.М. Эммануэля о свободнорадикальной природе процессов, лежащих в основе развития канцерогенеза [1,4].

Актуальным представляется определение вклада разных видов реакций свободнорадикального окисления в этиологию наиболее распространенных и опасных заболеваний, в том числе онкологических, а также установление основных механизмов защитного действия антиоксидантных систем (АОС) организма на различные звенья патологического процесса (этапы, стадии, фазы) и доказательство существования определенной направленности защитного влияния АОС на определенные молекулярные биоструктуры, в первую очередь, на главные из них – ядерный геном и биомембраны.

Целью работы явилось изучение особенностей структурно-функционального состояния мембран клеток крови больных раком прямой кишки для возможного использования в прогнозировании степени тяжести заболевания и эффективности адекватного лечения.

У больных (n=68) раком прямой кишки (РПК) в возрасте 35-78 лет с различными стадиями развития опухолевого процесса, что подтверждено клиническими и гистоморфологическими методами, в мембранах эритроцитов и лимфоцитов исследованы полярность микроокружения, текучесть, погруженность белков в липидный матрикс. О текучести плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов судили по коэффициенту эксимеризации пирена, представляющего собой отношение количества эксимеров пирена ($\lambda_{исп} = 470$ нм) к количеству его мономеров ($\lambda_{исп} = 393$ нм). Коэффициент эксимеризации пирена, изменяющийся пропорционально текучести, изучали в зоне белок-липидных контактов ($\lambda_{возб} = 287$ нм) и в липидном бислое ($\lambda_{возб} = 334$ нм). Интенсивность флуоресценции 1,8-АНС, изменяющейся обратно пропорционально поверхностному заряду мембраны лимфоцита, изучали с помощью микроскопа ЛЮАМ-ИЗ ($\lambda_{исп} = 360$ нм, $\lambda_{исп} = 490$ нм). Полярность микроокружения зонда в мембране ($\lambda_{возб} = 334$ нм) оценивали по отношению интенсивности флуоресценции зонда при $\lambda_{исп} = 372$ нм к интенсивности при $\lambda_{исп} = 393$ нм. О степени погруженности белков в липидный бислой судили по тушению флуоресценции ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) в результате безизлучательного переноса энергии на молекулу пирена при $\lambda_{возб} = 282$ нм [2].

Выявлено значительное снижение текучести плазматических мембран, лимфоцитов и эритроцитов в зонах белок-липидных контактов и липидном бислое у больных раком прямой кишки по сравнению с референтной группой условно здоровых (табл.1). Степень выраженности изменений текучести плазматических мембран клеток крови была взаимосвязана с тяжестью течения заболевания. Максимальное снижение текучести наблюдалось при IV стадии патологического процесса: у мембран лимфоцитов – в 1,91 раза; эритроцитов – в 1,93 раза. Интенсивность флуоресценции 1,8 АНС в лимфоцитах, отражающая изменение поверхностного заряда плазматических мембран этих клеток, существенно уменьшалась у онкологических больных, что свидетельствует о гиперполяризации мембран и повышении отрицательного поверхностного заряда.

В зависимости от стадии и тяжести развития канцерогенеза наблюдалось следующее снижение интенсивности флуоресценции: при I стадии – на 28%, III стадии – на 35%, IV стадии – на 47%.

Таблица 1

Текучесть плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов крови больных раком прямой кишки (M±m)

| Группа наблюдения | Лимфоциты | | Эритроциты | |
|-------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | Белок-липидные контакты | Липидный бислой | Белок-липидные контакты | Липидный бислой |
| Условно здоровые | 3,18±0,12 | 3,26±0,08 | 2,98±0,12 | 2,89±0,13 |
| Больные: I стадия | 2,23±0,16* | 2,40±0,14* | 2,15±0,17* | 2,30±0,22* |
| II стадия | 1,84±0,11* | 2,08±0,17* | 1,86±0,14* | 1,75±0,16* |
| III стадия | 1,73±0,06* | 1,74±0,07* | 1,62±0,13* | 1,68±0,11* |
| IV стадия | 1,67±0,09* | 1,64±0,08* | 1,54±0,09* | 1,56±0,07* |

Примечание: * – различия с группой «условно здоровые» достоверные, $p < 0,05$.

Изучение многими авторами структурно-функционального состояния мембран клеток крови выявило снижение их текучести при ишемической болезни сердца, атеросклерозе, инфаркте миокарда, сахарном диабете, различного рода интоксикациях и пр. [2,3]. Это дает основание полагать, что обнаруженные нами изменения текучести плазматических мембран отражают неспецифическую компоненту патогенеза опухолевого роста. Анализ изменения структурных показателей мембран свидетельствует, об увеличении их жесткости, повышении ригидности и увеличении отрицательного заряда на поверхности плазматической мембраны, что препятствует адсорбции на ней анионного зонда 1,8АНС. Структурное состояние липидного бислоя определяет процессы формирования мембран, гемолиз эритроцитов и разрушение плазматических мембран других клеток. Такое изменение динамического состояния мембран может повлечь за собой изменение активности мембрано-связанных ферментов, нарушить функционирование мембранных, транспортных и сигнальных систем, рецепцию различных соединений, межклеточные и адгезивные взаимодействия.

Выявленное нами изменение физико-химического состояния липидного матрикса обуславливает переход клетки на новый метаболический уровень и отражает дефектность иммунной системы у онкологических больных, что является одной из характерных черт данной патологии. Значительное повышение вязкости плазматической мембраны приводит к нарушению связей между клетками, развитию микроциркуляторной и иммунной деструкции, утяжеляющих состояние больных [2].

Оптимизация комплексного патогенетического лечения больных раком прямой кишки должна быть направлена на нормализацию оксидантно-антиоксидантного гомеостаза и физико-химических свойств цитоплазматических мембран.

Библиографический список

1. Беленічев І.Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І.Ф. Беленічев, Є.Л. Левицький, Ю.І. Губський [та ін.] // *Современные проблемы токсикологии*. – 2002. – №3. – С. 24-31.
2. Владимиров Ю.А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю.А. Владимиров, Г.Е. Добрецов. – М.: Наука, 1980. – 320 с.
3. Зайцева О.В. Структурно-функциональное состояние цитоплазматических мембран при субхроническом токсическом воздействии на организм теплокровных животных оксигенированного ксилита Л-655-2-100 / О.В. Зайцева, В.А. Телегин, В.И. Жуков // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2007. – №3. – С. 65-68.
4. Эммануэль Н.М. Цепные реакции / Н.М. Эммануэль, Г.Е. Заиков, В.А. Крицман. – М.: Наука, 1989. – 328 с.